

Aus dem Physiologischen Institut II
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. K. Brück

Die Steuerung der zitterfreien Thermogenese
beim Meerschweinchen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Heinz-Peter Schwennicke
aus Wattenscheid

Gießen 1972

Aus dem Physiologischen Institut II
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. K. Brück

Die Steuerung der zitterfreien Thermogenese
beim Meerschweinchen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Heinz-Peter Schwennicke
aus Wattenscheid

Gießen 1972

Aus dem Physiologischen Institut II
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. K. Brück

Die Steuerung der zitterartigen Thermogenese
beim Meeresschweinchen



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des hiesigen Universitätsrates
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger

Referent: Prof. Dr. K. Brück

Correferent: Prof. Dr. C. Jessen

Heinz Peter Schwannicke
aus Weidenfeld

Gießen 1971

	I n h a l t	Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	2
III.	Ergebnisse	11
	A. Beziehung zwischen Hypothalamus-, Subcutistemperaturen und der NST- Schwelle.	11
	B. Quantitative Beziehung zwischen Hypothalamus-, Subcutistemperaturen und der NST.	19
IV.	Diskussion	28
V.	Zusammenfassung	31
VI.	Literaturverzeichnis	34

I. EINLEITUNG

Die Bedeutung des Kältezitterns als thermoregulatorische Antwort auf Kältebelastung ist schon lange bekannt (s. Übersicht bei Hemingway).

Erst die Untersuchungen von Cottle und Carlson, Hsieh und Carlson, Hart und Heroux, Moore und Underwood, Brück und al. (1958) wiesen auf die Bedeutung eines weiteren Mechanismus der Wärmebildung hin, der ebenfalls zu einer deutlichen Steigerung der Sauerstoffaufnahme führt, ohne daß jedoch die Muskelaktivität zunimmt, und der durch Noradrenalin vermittelt wird.

Dieser Mechanismus wird als zitterfreie Thermogenese, im angelsächsischen Sprachraum NST = non shivering thermogenesis, bezeichnet.

NST ist bisher bei einigen Neugeborenen, so auch beim menschlichen (Brück 1961), und kleineren kälteadaptierten Säugetieren nachgewiesen worden (Dawkins und Hull, Smith und Roberts, Brück und Wünnenberg 1965 a) und tritt während der Entwicklung zu Gunsten des Kältezitterns zurück (Brück 1963).

Die Bildung der NST erfolgt überwiegend im braunen Fettgewebe, das sich beim Neugeborenen vor allem interskapulär findet (Brück und Wünnenberg 1965 a, Dawkins und Hull, Dawkins und Scopes). Untersuchungen zur Steuerung des Kältezitterns und der NST haben ergeben, daß das Meerschweinchen als Versuchstier besonders geeignet ist (Brück und Wünnenberg 1965 a, 1970).

Beim neugeborenen Meerschweinchen ist ebenso wie beim menschlichen Neugeborenen NST in hohem Maße vorhanden, und bei beiden setzt das Kältezittern erst ein, wenn die NST erschöpft ist oder beim Meerschweinchen z.B. durch β -Rezeptorenblocker (z.B. Alderlin^R) blockiert wird (Brück und Wünnenberg 1965 b).

Weiter findet sich beim menschlichen Neugeborenen wie beim neugeborenen Meerschweinchen im Interskapularbereich multi-lokuläres Fettgewebe, das Gefäßverbindungen zum plexus venosus vertebralis int. aufweist (Dawkins und Hull).

Außerdem kann man beim neugeborenen Meerschweinchen die beiden Mechanismen der Wärmebildung, Kältezittern und NST, besonders gut untersuchen, da sie von räumlich getrennten inneren Thermosensoren gesteuert werden (Brück und Wünnenberg 1970): das Kältezittern von Rezeptoren der unteren Cervical- und oberen Thorakalmarkregion und von Rezeptoren der Hautoberfläche, NST von Rezeptoren der Area praeoptica und ebenfalls von Rezeptoren der Hautoberfläche.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage, ob NST ebenso wie das Kältezittern multiplikativ gesteuert wird; ferner, ob im Sinne einer "broad-band-control" (Bligh) bei Unterschreiten einer bestimmten Hypothalamustemperatur wärmebildende Prozesse unabhängig von der Hauttemperatur in Gang gesetzt werden.

II. Methodik:

a) Verwendete Tiere

Die Untersuchungen wurden an 2-7 Tage alten Meerschweinchen vorgenommen, die bis zur Operation zusammen mit dem Muttertier bei 5° C Umgebungstemperatur aufgezogen wurden, um die NST weitgehend zu erhalten (Brück, Wünnenberg und Zeisberger).

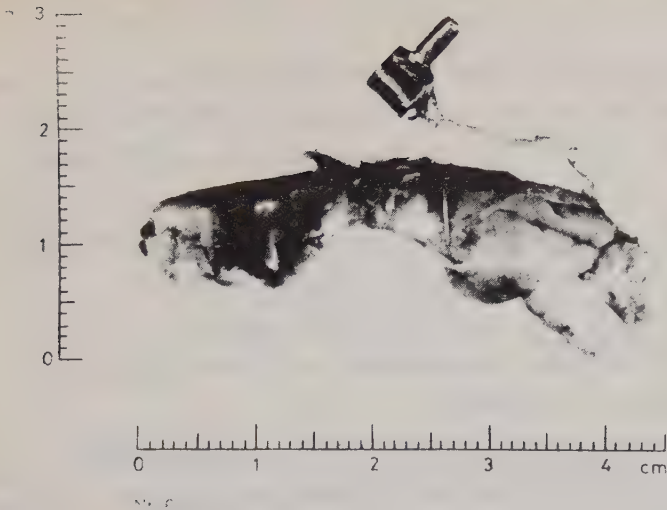


Abb. 1

Das Photo zeigt die Lage der Silbernadelthermode und des Thermoelementes im Gebiet der Area praeoptica.
(Tiernummer 630)

b) Implantation einer Silbernadelthermode und eines Thermoelementes in den Hypothalamus

Am Vorabend des jeweiligen Versuchstages wurden bei einer Gruppe von acht Tieren zwei an der Unterfläche einer Thermode angelötete 14 mm lange Silbernadeln mit 0.5 mm Durchmesser sowie ein Cu-Ko-Thermoelement mit je 0.1 mm Durchmesser stereotaktisch implantiert.-

Hierzu wurde nach intraperitonealer Injektion von Pentobarbital-Natrium (40 mg/kg Körpergewicht) das Versuchstier auf einem konstant beheizten Operationstisch eines stereotaktischen Gerätes in Bauchlage durch zwei in die äußeren Gehörgänge eingeführte, bleistiftähnliche Metallstifte und durch

eine Kieferhalterung so fixiert, daß der vordere Orbitalwinkel, der Drehpunkt der stereotaktischen Halterung und die äußeren Gehörgangsöffnungen in einer Horizontalebene lagen.

Der Operationstisch wurde dann frontoparallel nach caudal so weit verschoben, bis der Abstand der Thermodenspitzen zur Verbindungslinie der äußeren Gehörgangsöffnungen 12 mm betrug.

Nachdem die Silbernadeln lotrecht ausgerichtet waren, wurden die Nadelspitzen bis zur horizontalen Bezugsebene geführt und die Tiefe an einer Millimeterskala des Gerätes abgelesen.-

Von dieser Tiefe wurde 1 mm abgezogen, um das Zielgebiet, die Area praeoptica, zu erreichen.

Nachdem ein ca. 3 cm langer Hautschnitt über der Sagittalnaht gelegt und das Periost zur Seite geschoben war, wurde die Thermodenhalterung um 30° in der Sagittalebene nach rostral geneigt und die Silbernadeln bis zur Kalotte vorgeschoben, um die Trepanationspunkte zu markieren.

Zur Sagittalnaht hatten die Silbernadeln einen Abstand von jeweils 1.5 mm.

Nach erfolgter Trepanation wurden die Silbernadeln durchschnittlich 8.5 mm tief eingeführt und anschließend an den Trepanationsstellen nach Aufrauen der Kalotte mit einem Skalpelli durch Dentalzement fixiert.-

Analog zur Silbernadellimplantation wurde das Thermoelement unmittelbar linksparasagittal unter einem Winkel von 30° zur Vertikalebene in caudaler Richtung durchschnittlich 12.5 mm tief eingeführt.

Silbernadeln und Thermoelement bildeten somit einen Winkel von 60° zueinander; dadurch sollte ein durch axiale Wärmelei-

tung des Thermoelementes bedingter Meßfehler möglichst klein gehalten werden.-

Das Anschlußende des Thermoelementes und die zwei PVC-Anschlußschläuche von jeweils 1 mm Durchmesser zur Durchspülung der Thermode wurden unter der Kopfhaut bis zum Unterrand des os occipitale geführt, dort nach Anlegen eines kleinen Hautschnittes nach außen geleitet und durch zwei Hautnähte fest eingebunden. Anschließend wurde die Kopfwunde vernäht und das anaesthetisierte Tier bis zum Versuchsbeginn in einem Wärmeschrank bei 25° C gehalten.

Bei zwei weiteren Tieren, bei denen die Kühlung des Hypothalamus durch eine Gaumenthermode erfolgte (s.u.), wurde lediglich ein Thermoelement zur Hypothalamustemperaturmessung implantiert.- Bei diesen Tieren wurde der Schädel 1 mm hinter der Coronarnaht 1 mm linksparasagittal trepaniert, und das Thermoelement unter einem Winkel von 9° in caudaler Richtung 10 mm tief eingeführt. Befestigt wurde das Thermoelement wie bei den Tieren der anderen Gruppe.

Lokale Temperaturänderung im Bereich des Hypothalamus

Zur lokalen Temperaturänderung wurden zwei unterschiedliche Thermoden benutzt.

Eine Thermode war mit zwei Silbernadeln (s.o.) versehen, welche die Temperatur der zylindrischen Thermode (50 mm³ Rauminhalt) konduktiv an den Hypothalamus weiterleiteten. Durchspült wurde die Thermode mit Methylalkohol von -10° C oder Wasser von + 40° C.

Die andere Thermode war aus Silber, entsprach in ihrer Form etwa einem rechtwinkligen Prisma und war exakt dem Rachendach des neugeborenen Meerschweinchens angepaßt.

An die Unterfläche der Thermode waren zwei Stahldrähte angelötet, die zu einem kleinen Messingblock führten, dessen Form der Hinterfläche der oberen vorderen Schneidezähne angeglichen war. Durch ein aufschraubbares Messingplättchen konnte der Messingblock an den Schneidezähnen befestigt werden.

Hierzu wurde das Tier unmittelbar vor Versuchsbeginn mit Äther narkotisiert, der weiche Gaumen durch einen kleinen sagittalen Schleimhautschnitt durchtrennt, die Thermode in diesen Spalt eingeführt und dann an den Schneidezähnen befestigt. Durch die Stahldrähte war sie so federnd im Rachendach verankert.

Mit dieser Methode konnte der Hypothalamus um maximal 3°C abgekühlt werden.

Temperaturmessung

a) Colon- und Kammertemperatur

Die Colon- und Kammertemperaturen wurden mit NTC-Elementen gemessen.

Der Temperaturfühler des Colon war in einen weichen flexiblen mit Araldit ausgegossenen PVC-Schlauch eingelassen.

Er wurde vom Anus aus 6 cm tief eingeführt und das äußere Ende durch Leukoplaststreifen am rechten Oberschenkel des Tieres fixiert.-

An der Kopfseite der Kammer war - durch einen Gummistopfen luftdicht abgeschlossen - ein weiterer Temperaturfühler zur Messung der Kammertemperatur eingelassen.

b) Haut-, Hypothalamus- und Fettkörpertemperaturen

Zur Messung dieser Temperaturen wurden Cu-Ko-Thermoelemente verwendet, deren Gegenlötstellen sich in einem wassergefüllten Behälter befanden, der durch einen Thermostaten auf einer konstanten Temperatur von $32.0^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ gehalten wurde.

Die Subcutis- und Fettkörperelemente hatten einen Drahtdurchmesser von je 0.14 mm, das Hypothalamuselement einen von 0.1 mm.

An dieses am Vorabend implantierte Element wurde am Versuchstag ein Anschlußkabel angelötet, dessen beide Drähte aus dem gleichen Material wie die des Thermoelementen waren.

Die Subcutiselemente wurden in eine Kanüle mit 1 mm Innendurchmesser eingeführt und mit dieser mindestens 4 cm unmittelbar unter der Haut über dem os sacrum durchgeführt, die hier nach früheren Untersuchungen von Brück und Wünnenberg 1967 am ehesten die mittlere Körperoberflächentemperatur repräsentiert.

Das Element zur Messung der Temperatur im interskapularen Fettgewebe wurde nach Palpation des Fettkörpers so durch ihn hindurchgezogen, daß die Lötstelle des Thermoelementes tief im Fettkörper lag.

Bei einigen Tieren wurde zusätzlich die Temperatur über dem M.masseter gemessen, um den Einfluß einer lokalen Kühlung oder Erwärmung des Hypothalamus auf die Oberflächentemperatur des Gesichtes zu erfassen.

Die Lötstelle aller Subcutiselemente lag in einem Mindestabstand von 2 cm zur Eintrittsstelle des Elementes im Unterhautfettgewebe.

Unter der Annahme, daß das Thermoelement beim Eintritt in das Subcutangewebe noch die Temperatur der Kammer hat - dies ist unwahrscheinlich, da das Element dicht über der Hautoberfläche

zur Eintrittsstelle geführt wird -, beträgt der durch axiale Wärmeleitung des Cu-Ko-Elementes bedingte Meßfehler bei einer Kammertemperatur von 25°C und einer Subcutantemperatur von 37°C 0.089°C . (Zur Berechnung siehe Brück und Hensel 1953)

Messung der elektrischen Muskelaktivität

Die Muskelaktionspotentiale wurden vom linken Oberschenkel und von der Rückenmuskulatur des Tieres mit Nadelelektroden aus V_2A -Stahl abgeleitet, die in einem Kunststoffblock gehalten waren.

Die Elektroden wiesen einen Abstand von 8 mm auf, zwischen beiden Elektroden befand sich eine weitere Elektrode zur Erdung des Tieres.

Am Oberschenkel des Tieres wurden 6 mm lange Elektroden senkrecht zur Hautoberfläche eingestochen und mit Leukoplaststreifen befestigt; am Rücken wurden nach einem unter leichter Äthernarkose sagittal geführten Hautschnitt 4 mm lange Elektroden paravertebral in Faserrichtung der Muskulatur senkrecht zur Oberfläche eingestochen, und die Haut über dem Elektrodenblock durch eine Naht verschlossen.-

Die Aufzeichnung der Muskelaktionspotentiale erfolgte mit einem Elektro-Myographen¹⁾, der eine Vorrichtung zur Amplitudensummierung hatte.

Alle aufwärts gerichteten Anschläge luden gemäß ihrer Amplitudengröße einen Meßkondensator auf, der sich nach Erreichen einer zuvor eingestellten Spannung automatisch entlud. Dieses Amplitudenfrequenzprodukt der elektrischen Muskelaktivität

1) Fa.Dr.Ing. Tönnies Freiburg/Br.

wurde synchron mit den übrigen Meßgrößen auf einem Linienschreiber registriert.

Die mittlere elektrische Aktivität wurde jeweils für einen Zweiminutenzeitraum aus der Steilheit des Kurvenverlaufes ermittelt.

Befestigung des Tieres

Die nicht narkotisierten Meerschweinchen wurden zum Versuch auf einer mit mehreren Bohrlöchern versehenen Plexiglasplatte durch Leukoplaststreifen an Vorder- und Hinterbeinen, in die Zwirnfäden zur Befestigung an der Kunststoffplatte eingelegt waren, in Streckhaltung fixiert, um ein Einkugeln der Tiere und die hierdurch bedingte Einschränkung der Wärmeabgabe zu vermeiden.

Nachdem die zum Anlegen von Muskelelektroden, Hautelementen und Gaumenthermode erforderliche kurze Äthernarkose abgeklungen war, wurde das Tier in eine zylinderförmige, doppelwandige Respirationsskammer mit 95 mm Innendurchmesser geschoben.

Temperaturänderung der Respirationsskammer, O_2 - Registrierung

Der Mantelraum dieser Respirationsskammer konnte über einen Dreiwegehahn mit jeweils einem von drei Höppler-Thermostaten, welche auf Temperaturen zwischen 15°C und 35°C eingestellt waren, verbunden werden.

Dadurch war es möglich, die Kammertemperatur rasch zu ändern und andererseits bis auf $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ konstant zu halten.-

An der Stirnseite der Kammer wurde durch eine Membranpumpe

Frischlufte zugeführt, deren Temperatur durch zwei der Respirationskammer vorgeschaltete Wärmeaustauscher der Temperatur des Kammermantels angeglichen wurde.

Ein Teil der am anderen Ende der Kammer abströmenden Luft wurde über PVC-Schläuche einem Gasanalysator (Oxytest)¹ zur kontinuierlichen Gasanalyse zugeführt. Das Durchströmungsvolumen der Kammer wurde mit einem Rotameter kontrolliert und auf Volumina zwischen 1300 und 1700 ml/min. je nach dem Gewicht der Tiere eingestellt.

Der Meßfehler der O₂-Bestimmung lag bei der angewandten Methode nach Angaben von Brück und Wünnenberg 1965a bei 2-3%.

Registrierung der Meßgrößen

Die Sauerstoffaufnahme und alle Temperaturen wurden auf einem 12-fach Punktschreiber² mit einer 4 sec.-Punktfolge registriert, die Muskelaktivität auf einem Doppellinienschreiber³ fortlaufend aufgezeichnet.

Versuchsdauer, Präparation des Schädels

Die Versuche dauerten insgesamt 6-8 Stunden.

Unmittelbar nach dem Versuch wurden die Tiere getötet, und der Schädel des Tieres zur Fixierung des Gehirnes in eine 10%ige Formalinlösung gelegt.

Nach drei Tagen wurde am Sagittalschnitt an Hand des Hirnatlas von Tindal die Lage der Elemente bestimmt und photographisch dokumentiert. (s. Abb. 1 und 2)

1,2,3, Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt

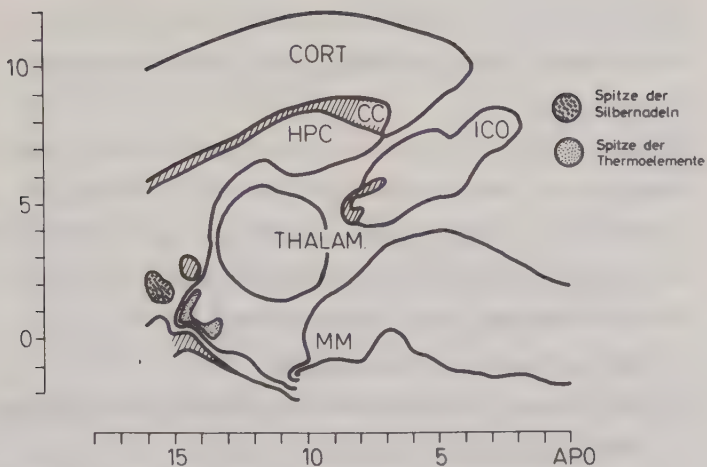


Abb. 2

Darstellung der Lage der Silbernadelspitzen und der Spitzen der Thermoelemente an Hand des anatomischen Atlas von Tindal.

III. ERGEBNISSE

A Beziehung zwischen Hypothalamus-, Subcutistemperaturen und der NST-Schwelle

1. Versuche mit der Silbernadelthermode

Zu Beginn eines jeden Versuches wurde die Kammertemperatur auf 32°C eingestellt. Diese Temperatur entspricht der Neutraltemperatur des fixierten Tieres und ist erforderlich, um die minimale Sauerstoffaufnahme (BMR) zu bestimmen.

Nach Ermittlung des BMR wurde der Hypothalamus bei verschiedenen schrittweise erhöhten Hauttemperaturen im ersten Versuchsabschnitt jeweils gekühlt bis die Sauerstoffaufnahme deutlich zunahm.

Im zweiten Versuchsabschnitt wurden durch Senken der Kammer-temperatur auf Werte zwischen 18°C und 25°C die Haut- und Hypothalamustemperaturen soweit erniedrigt, daß die Sauerstoffaufnahme stark zunahm. Durch Hypothalamuserwärmungen wurde die Sauerstoffaufnahme bis auf BMR reduziert.

a) Darstellung eines Einzelversuches

(α) Einfluß einer Hypothalamuskühlung auf die NST bei Subcutan-temperaturen zwischen 38.5°C und 40.75°C .

Bei konstanter Subcutistemperatur von 39.1°C nimmt bei Kühlung des Hypothalamus von 39.9°C auf 39.3°C die Sauerstoffaufnahme plötzlich zu. Gleichzeitig steigt allein die Temperatur des interskapularen Fettkörpers von 40.0°C auf 40.5°C . Dieser scharfe Knick in der Fettkörpertemperaturkurve ist deshalb als Schwellenindikator für die NST gewählt worden.

Da während dieser und der folgenden Abkühlphasen die Muskelaktivität deutlich unterhalb des Schwellenwertes für das Kältezittern liegt, ist die Stoffwechselsteigerung allein auf NST zurückzuführen.-

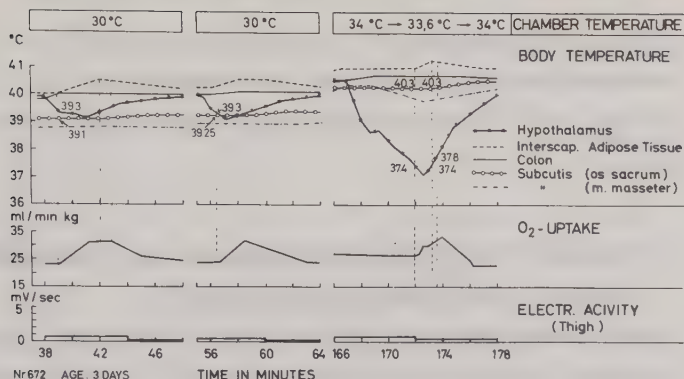


Abb. 3

Ausschnitt aus dem Versuchsablauf bei Tier Nr. 672. Kühlung des Hypothalamus auf 39.3°C löst bei konstanter Subcutantemperatur von 39.1°C eine Zunahme der Fettkörpertemperatur unter gleichzeitiger Steigerung der Sauerstoffaufnahme aus. Mit zunehmender Subcutantemperatur sind stärkere Hypothalamuskühlungen erforderlich, um annähernd gleiche Stoffwechselsteigerungen zu erzielen (3. Kühlphase)

Die Abb. 3 zeigt weiter, daß mit zunehmender Subcutistemperatur (3. Kühlphase) der Hypothalamus stärker gekühlt werden muß, um NST auszulösen. Während bei einer Subcutistemperatur von 39.1°C die Schwelle bei einer Hypothalamustemperatur von 39.3°C erreicht war, mußte bei einer Subcutistemperatur von 40.3°C der Hypothalamus auf 37.4°C gekühlt werden, um annähernd den gleichen Effekt zu erzielen.

Ferner wird gezeigt, daß durch die Kühlung des Hypothalamus die Temperatur der Hautoberfläche nur gering beeinflusst wird, denn bei einer Kühlung um 3.9°C (3. Kühlphase) sinkt die Subcutantemperatur des Gesichtes, gemessen über dem M.masseter nur um 0.8°C, und die Subcutistemperatur über dem os sacrum um 0.15°C.

In gleicher Weise konnte bei sieben weiteren Tieren durch Hypothalamusabkühlungen NST ausgelöst werden. Bei Tier Nr. 674 mußte der Hypothalamus bei einer Hauttemperatur von 39.7°C bis auf 33.9°C abgekühlt werden, um die NST-Schwelle zu erreichen.

β) Einfluß einer Hypothalamuserwärmung auf die NST bei Subcutantemperaturen zwischen 35.1°C und 37.8°C

Zwei Erwärmungsphasen des gleichen Tieres sind in Abb. 4 dargestellt. Bei einer Subcutistemperatur von 36.5°C und einer Hypothalamustemperatur von 38.0°C vor der ersten Erwärmungsphase beträgt die Sauerstoffaufnahme des Tieres $45 \text{ ml O}_2/\text{kg Körpergewicht} \cdot \text{min}$. Dies entspricht einer Sauerstoffmehraufnahme um 100%, bezogen auf den BMR.

Bei der folgenden Erwärmung des Hypothalamus bis auf 40.9°C fällt die Fettkörpertemperatur von 39.6°C auf 38.8°C ab.

Gleichzeitig nimmt der Sauerstoffverbrauch ab und sinkt schließlich sogar unter das zuvor ermittelte Minimum. Bei anschließender Senkung der Hypothalamustemperatur steigt die Fettkörpertemperatur unter gleichzeitiger Zunahme der Sauerstoffaufnahme erneut an, sobald eine Temperatur von 39.5°C unterschritten wird.

Der Beginn dieses Anstieges der Fettkörpertemperatur ist bei den Erwärmungsphasen als NST-Schwelle gewertet worden.

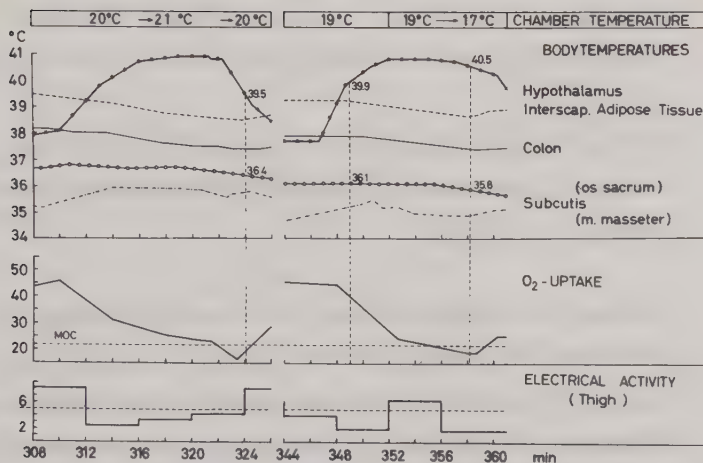


Abb. 4

Ausschnitt aus dem zweiten Versuchsabschnitt von Tier Nr. 672. Durch Senken der Kammertemperatur wird NST ausgelöst, die bei Subcutantemperaturen zwischen 35.8°C und 36.4°C durch Erwärmung des Hypothalamus vollständig unterdrückt werden kann. Bei tieferer Subcutantemperatur (35.8°C) ist hierzu eine stärkere Hypothalamuserwärmung erforderlich.

In der ersten Erwärmungsphase nimmt gleichzeitig die Muskelaktivität ab, die vor der Erwärmung mit 8.1 mV/sec gering oberhalb der Zitterschwelle (5 mV/sec) lag.

Unter der folgenden Erwärmung zeigt sich jedoch ebenfalls eine mit 6.3 mV/sec überschwellige Muskelaktivität. Trotzdem läßt sich wie bei der ersten Erwärmung die Sauerstoffaufnahme unter den BMR reduzieren. Die Reduktion der Sauerstoffaufnahme

ist also in beiden Fällen auf eine Blockierung der NST zurückzuführen und nicht, wie man bei der ersten Erwärmung annehmen könnte, durch eine Abnahme der Muskelaktivität bedingt.

Bei den übrigen Tieren war vor und während der Erwärmungsphasen des Hypothalamus keine gesteigerte elektrische Muskelaktivität zu erkennen.

Der zuvor beschriebene Versuch und die übrigen Versuche zeigen folgende Ergebnisse: Je höher die Subcutistemperatur ist, desto tiefer muß der Hypothalamus gekühlt werden, um NST hervorzurufen und umgekehrt: Je niedriger die Subcutistemperatur ist, desto höher muß der Hypothalamus erwärmt werden, um die NST vollständig zu unterdrücken.-

In Abb. 5 sind nun aus den acht Versuchen die den NST-Schwellenbedingungen entsprechenden Subcutantemperaturen auf der Abszisse eines rechtwinkligen Koordinatensystems, die Hypothalamustemperaturen auf der Ordinate aufgetragen.

Man sieht, daß die gefundenen Schwellenwerte einer rechtwinkligen Hyperbel der allgemeinen Form

$$(1) \quad (x_0 - x) \cdot (y_0 - y) = c^2 \quad \text{folgen.}$$

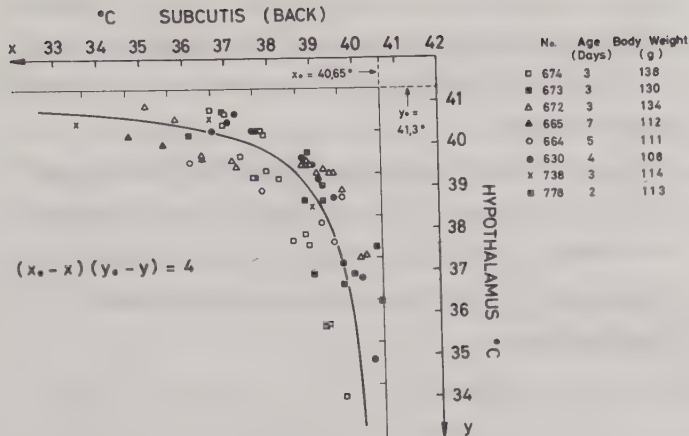


Abb. 5

NST-Schwellenkurve. In die Darstellung sind die Temperaturwertepaare aus acht Tierversuchen aufgenommen, die den NST-Schwellenbedingungen entsprechen.

Nach Schätzung der Asymptoten ($x_0 = 40.65^{\circ}\text{C}$, $y_0 = 41.3^{\circ}\text{C}$) wurde aus einer Hyperbelschar mit diesen Asymptoten diejenige als Schwellenhyperbel gewählt, welche den Wertepaaren am besten entsprach. Diese Hyperbel hat die Gleichung:

$$(2) \quad (x_0 - x) \cdot (y_0 - y) = 4$$

$$x_0 = 40.65^{\circ}\text{C} \quad y_0 = 41.3^{\circ}\text{C}$$

Aus dieser Gleichung ergeben sich die Folgerungen:

1. Die Schwellenpunkte der NST sind eine Funktion des Produktes der Abweichungen der Hypothalamus- und Subcutistemperaturen von den zugehörigen Asymptoten y_0 und x_0 .
2. Sind die den Asymptoten entsprechenden Temperaturen erreicht,

kann mit noch so tiefen Abkühlungen des Hypothalamus oder der Haut keine NST ausgelöst werden. Die durch die Asymptoten gegebenen Temperaturen können als "Referenztemperaturen" (vgl. Brück und Wünnenberg 1967) der Haut bzw. des Hypothalamus angesehen werden.

3. In den untersuchten Temperaturbereichen (Subcutis 34°C - 40.5°C , Hypothalamus 34°C - 41°C) fand sich an keiner Stelle eine Abbiegung von dieser Schwellenhyperbel, die auf zusätzliche Mechanismen im Sinne einer "broad-band-control" (Bligh) hinweisen könnte.

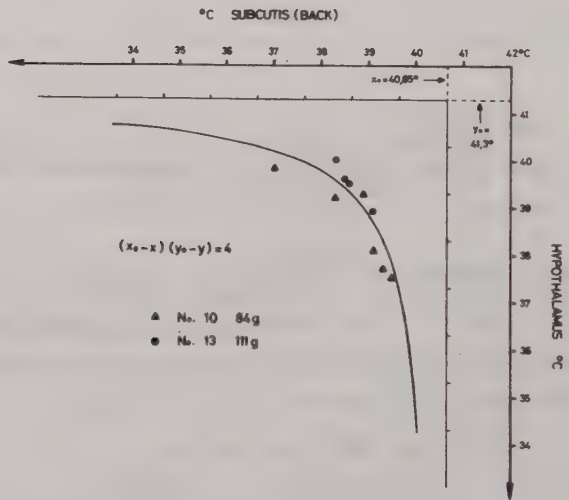


Abb. 6

NST-Schwellenkurve. Die Temperaturwertepaare stammen aus zwei Tierversuchen, die Kühlung des Hypothalamus erfolgte mit einer Gaumenthermode. Die eingezeichnete Hyperbel stammt aus Tierversuchen mit Silbernadelthermoden.

2. Versuche mit der Gaumenthermode

An zwei Tieren im Alter von drei Tagen und einem Körpergewicht von 84 g bzw. 111 g wurde der Hypothalamus durch die oben beschriebene Gaumenthermode gekühlt.

Diese Versuche sollten ausschließen, daß durch die Implantation von Silbernadeln innerhalb des thermosensitiven Gebietes Schädigungen des Hypothalamus hervorgerufen werden, die Schwellenverschiebungen der NST bedingen könnten.-

In Abb. 6 sind die den NST-Schwellenbedingungen entsprechenden Subcutis- und Hypothalamustemperaturen gegeneinander aufgetragen. Die eingezeichnete Schwellenhyperbel stammt aus den Versuchen mit der Silbernadelthermode.

Man sieht, daß die Schwellenwerte annähernd den mit der Silbernadelthermode erzielten Werten entsprechen.

Eine wesentliche Schädigung der Area praeoptica durch die Silbernadeln kann damit ausgeschlossen werden.

B Quantitative Beziehung zwischen Hypothalamus-, Subcutistemperaturen und der NST

Während in den oben beschriebenen Versuchen zunächst nur die NST-Schwellen untersucht wurden, wurde in einer weiteren Versuchsserie zusätzlich das Ausmaß der NST in Abhängigkeit von Subcutis- und Hypothalamustemperaturen untersucht.

Mit diesen Versuchen sollte geprüft werden, ob unterschiedlich überschwellige NST-Werte sich ebenfalls Hyperbeln zuordnen lassen, die sich jedoch im c^2 voneinander unterscheiden.

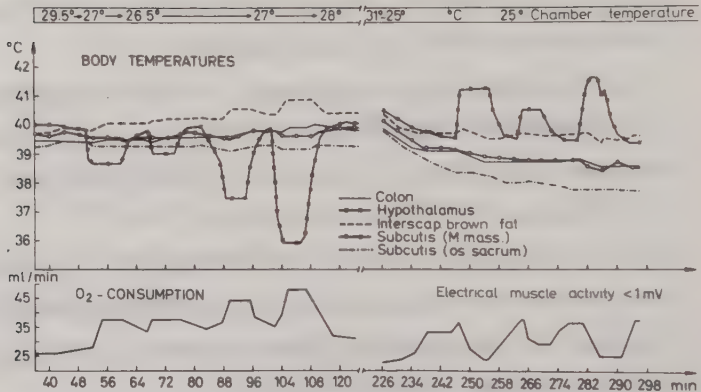


Abb. 7

Ausschnitt eines Versuchsablaufes mit einem 2 Tage alten Tier (Nr. 778). Bei weitgehend konstanter Subcutantemperatur von 39.25°C führen unterschiedlich tiefe Hypothalamusabkühlungen zu unterschiedlich hohen Stoffwechselsteigerungen. Im zweiten Versuchsabschnitt kann bei annähernd konstanter Subcutistemperatur (38.35°C) durch unterschiedlich hohe Hypothalamuserwärmung die Sauerstoffaufnahme verschieden stark reduziert werden.

1. Darstellung eines Einzelversuches

In Abb. 7 ist der Versuchsablauf bei dem Tier Nr. 778 dargestellt.

Bei weitgehend konstanter Subcutistemperatur von 39.25°C wird der Hypothalamus unterschiedlich tief abgekühlt.

Entsprechend den Kühlphasen stellen sich in der Sauerstoffaufnahme mehrere Plateaus ein.

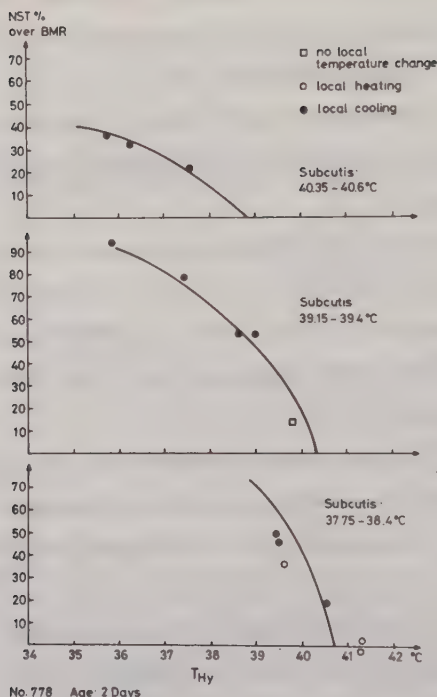
Dann wird im zweiten Versuchsabschnitt die Kammer auf 25°C abgekühlt. Dadurch werden Hypothalamustemperatur (39.55°C) und vor allem die Subcutantemperatur (38.35°C) so weit gesenkt, daß NST ausgelöst wird. Durch unterschiedlich hohe Erwärmungen des Hypothalamus kann die Sauerstoffaufnahme unterschiedlich reduziert werden.

So führt in der dargestellten Erwärmungsphase bei einer Subcutistemperatur zwischen 37.75°C und 38.35°C eine Hypothalamuserwärmung auf 41.25°C zu einer vollständigen Reduktion der NST, während eine Erwärmung auf 40.5°C die NST von 53% auf 21% drosselt.-

In Abb. 8 sind die verschiedenen NST-Beträge des gleichen Tieres bei drei verschiedenen, annähernd konstanten Subcutistemperaturen in Abhängigkeit von der Hypothalamustemperatur dargestellt.

Man erkennt, daß die Wertepaare in den untersuchten Temperaturbereichen auf Kurven liegen, deren Steilheit mit tieferen Subcutistemperaturen zunimmt.

Dies läßt vermuten, daß nicht nur die NST-Schwellenwerte einer Hyperbelfunktion folgen, sondern alle NST-Beträge Hyperbelfunktionen mit unterschiedlichem c^2 zuzuordnen sind. In der Abb. 9 wird die Abhängigkeit der NST von c^2 dargestellt.



No. 778 Age 2 Days

Abb. 8

Abhängigkeit der NST in % der minimalen Sauerstoffaufnahme von der Hypothalamustemperatur bei drei verschiedenen jeweils annähernd konstanten Subcutantemperaturen. Mit fallender Subcutantemperatur wird der Kurvenverlauf zunehmend steiler.

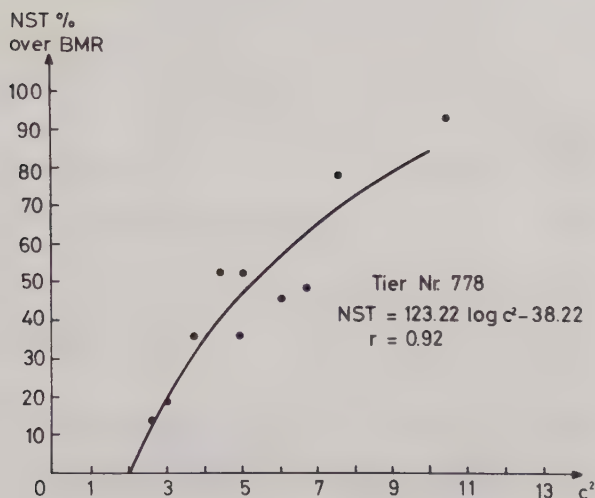


Abb. 9

Darstellung der Abhängigkeit der NST von c^2 im Einzelversuch. Die NST-Beträge sind dem Versuch mit Tier Nr. 778 entnommen. Zwischen dem Ausmaß der NST und c^2 besteht näherungsweise eine logarithmische Beziehung.

Zur Ermittlung von c^2 wurden zunächst die Asymptoten der Abb. 5 verwendet. Es stellte sich jedoch heraus, daß unter Benutzung der Asymptoten $x_0 = 41.0^\circ\text{C}$ und $y_0 = 41.5^\circ\text{C}$ die ermittelte logarithmische Beziehung den höchsten Korrelationskoeffizienten aufwies.

Die für das Tier Nr. 778 in Abb. 9 dargestellte logarithmische Funktion hat die Form:

$$(3) \text{ NST} = 123.22 \log c^2 - 38.22$$

$$r = 0.92$$

Ersetzt man c^2 durch den Ausdruck (1), erhält man:

$$(4) \quad NST = 123.22 \log (y_0 - y) \cdot (x_0 - x) - 38.22$$
$$y_0 = 41.5^{\circ}\text{C} \quad x_0 = 41.0^{\circ}\text{C}$$

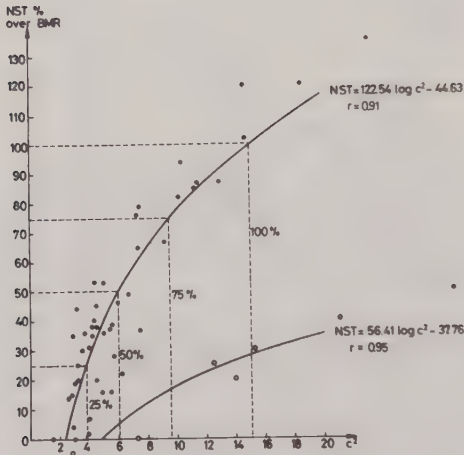


Abb. 10

Darstellung der Abhängigkeit der NST von c^2 . Die als Punkte eingetragenen NST-Beträge stammen aus Versuchen mit 2-4 Tage alten Tieren (630, 672, 778), während die als Kreise dargestellten NST-Beträge von einem 7 Tage alten Tier (665) gewonnen wurden. Aus den Punkten bzw. Kreisen wurden die dargestellten Regressionsfunktionen ermittelt.

In gleicher Weise ließen sich auch aus drei weiteren Versuchen die NST-Werte in Abhängigkeit von c^2 darstellen.

Aus den in Abb. 10 dargestellten Punkten, die aus Versuchen mit 2-4 Tage alten Tieren stammen, gewinnt man die Regressions-

funktion:

$$(5) \text{ NST} = 122.54 \log c^2 - 44.63$$

$$r = 0.91 \text{ oder}$$

$$(6) \text{ NST} = 122.54 \log (y_0 - y) \cdot (x_0 - x) - 44.63$$

$$y_0 = 41.5^\circ\text{C} \quad x_0 = 41^\circ\text{C}$$

An dem Kurvenverlauf für 2-4 Tage alte Tiere wurden alle die c^2 - Werte abgelesen, die NST-Beträgen von jeweils 0%, 25%, 50%, 75% und 100% entsprechen. Setzt man die Zahlenwerte für c^2 in die Gleichung (1) ein, erhält man die in Abb. 11 dargestellte Hyperbelschar.

In Abb. 10 sind außerdem die Werte eines 7 Tage alten Tieres dargestellt. Sein Kurvenverlauf ist erheblich flacher als der der 2-4 Tage alten Tiere. Dieser Befund ist nicht überraschend; denn schon in früheren Untersuchungen konnte von Zeisberger, Brück, Wünnenberg und Wietasch gezeigt werden, daß das Ausmaß der NST beim Meerschweinchen im Verlauf der ersten Lebensstage stark reduziert wird. Darüber hinaus ist aus dem Kurvenverlauf für das sieben Tage alte Tier zu erkennen, daß nicht nur das Ausmaß der NST stark abgenommen hat, sondern die NST im Vergleich zu 2-4 Tage alten Tieren erst bei tieferen Haut- und Hypothalamustemperaturen ausgelöst wird. Bei weiteren Untersuchungen über die NST innerhalb der ersten Lebensstage muß man also eng begrenzte Altersgruppierungen vornehmen.

In Abb. 12 A sind die NST-Beträge bei konstanten Subcutan-temperaturen von 35°C , 37°C , 39°C und 40°C in Abhängigkeit von der Hypothalamustemperatur dargestellt. Die zur Ermittlung dieser Kurven erforderlichen Punkte wurden aus den Schnittpunkten der senkrecht gestrichelt gezeichneten Linien der Abb. 11

mit den eingezeichneten Hyperbeln gewonnen. Analog hierzu sind in der Abb. 12 B die NST-Beträge gegen die Subcutantemperatur bei konstanten Hypothalamustemperaturen von 35°C, 37°C, 39°C und 40°C aufgetragen. Die Abb. 12 gleicht formal der Abb. 8.

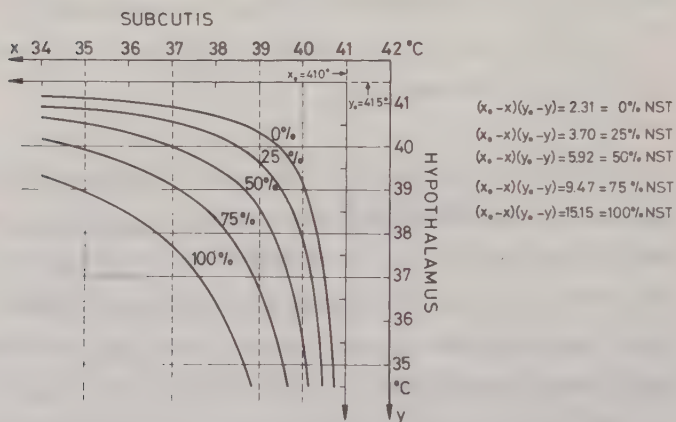


Abb. 11

Darstellung der 0%, 25%, 50%, 75% und 100% NST-Kurven in % der minimalen Sauerstoffaufnahme. Die c^2 -Werte zu diesen Hyperbeln wurden aus Abb. 10 entnommen.

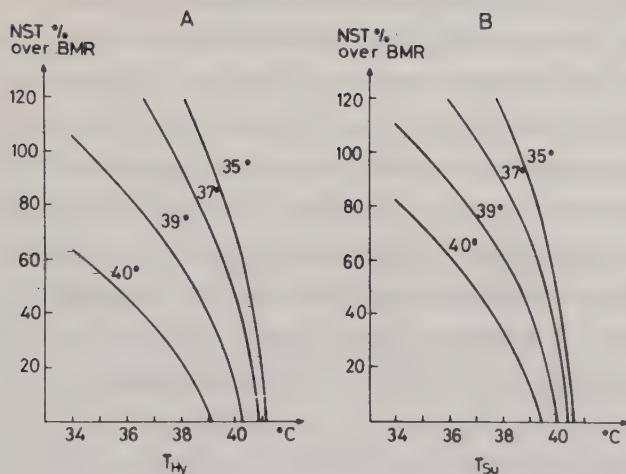


Abb. 12

Darstellung der Abhängigkeit der NST von der Hypothalamustemperatur A bei verschiedenen, konstanten Subcutistemperaturen und von der Subcutistemperatur B bei verschiedenen, konstanten Hypothalamustemperaturen. Durch Verwendung der Schnittpunkte der gestrichelt bzw. ausgezogen gezeichneten Linien der Abb. 11 mit den Hyperbeln konnten die verschiedenen Kurvenverläufe dargestellt werden.

Auch hier nimmt mit niedrigeren Subcutistemperaturen (Abb. 12 A) oder niedrigeren Hypothalamustemperaturen (Abb. 12 B) die Steilheit der Kurven zu, und die Größe des Abscissenabschnittes strebt einem Grenzwert zu. Der Schnittpunkt der dargestellten Kurven mit der Abscisse gibt also annähernd den Wert für die Referenztemperatur des Hypothalamus oder der Subcutis an, wenn die konstant gehaltene Temperatur niedrig ist. Je niedriger die konstant gehaltenen Temperaturen sind, bei denen NST gegen die variable Temperatur aufgetragen wird, desto besser entspricht der Schnittpunkt mit der Abscisse dem Wert der Referenztemperatur der unabhängig veränderlichen Größe.

IV. DISKUSSION

Die vorliegenden Befunde zeigen, daß die NST zumindest von thermoreceptiven Feldern der Körperoberfläche und des Hypothalamus aus gesteuert wird. Die Abhängigkeit der NST von der Temperatur wurde durch voneinander unabhängige Temperaturvariation dieser Felder ermittelt; sie läßt sich näherungsweise für 2-4 Tage alte Tiere durch die Gleichung

$$(6) \text{ NST} = 122.54 \log (y_0 - y) \cdot (x_0 - x) - 44.63$$

$$y_0 = 41.5^{\circ}\text{C} \quad x_0 = 41.0^{\circ}\text{C}$$

oder in allgemeiner Form

$$(7) \text{ NST} = A \log (y_0 - y) \cdot (x_0 - x) - B \text{ beschreiben.}$$

Hieraus folgt:

1. Die Information aus einem zentralen und einem peripheren Receptorenfeld wird multiplikativ verarbeitet.

Als Regelgröße ist somit nicht die Temperatur eines umschriebenen Körperkerengebietes anzusehen, sondern eher eine mittlere Körpertemperatur. (vgl. Brück und Wünnenberg 1967)

2. Zwischen dem Ausmaß der NST und dem Produkt der Temperaturabweichungen von den Referenzwerten besteht näherungsweise eine logarithmische Beziehung. Dies bedeutet, daß im schwellennahen Temperaturbereich eine geringe Temperaturänderung relativ große Änderungen der Sauerstoffaufnahme zur Folge hat.

Berücksichtigt man frühere Untersuchungen von Brück und Wünnenberg (1968), in denen gezeigt werden konnte, daß nach Elektrokoagulationen der Area praeoptica beim Meerschweinchen die Sauerstoffaufnahme bis zu 200%, bezogen auf BMR zunahm, so daß die Tiere an den Folgen einer Hyperthermie zu Grunde gingen, wenn die NST nicht durch β -Rezeptorenblocker gehemmt wurde, kommt man zu dem Ergebnis, daß die NST von Kaltrezeptoren der Haut angetrieben und von inneren Warmrezeptoren gehemmt wird. Andererseits kann die Existenz innerer Kaltrezeptoren nach Befunden von Eisenman, Eisenman und Jackson an der Katze und Hellon am Kaninchen nicht ausgeschlossen werden. Beim neugeborenen Meerschweinchen können, wie die vorliegenden Befunde zeigen, bei Hauttemperaturen zwischen 40°C und 41°C keine nennenswerten NST-Beträge mehr ausgelöst werden, selbst wenn der Hypothalamus bis auf 33.9°C abgekühlt wird. Dies läßt vermuten, daß innere Kaltrezeptoren entweder keinen Einfluß auf die NST haben, oder, daß einer zunehmenden Stimulierung der NST durch innere

Kaltreceptoren durch Warmreceptoren der Haut entgegengewirkt wird.

Für den Einfluß innerer Kaltreceptoren im Gebiet der Area praeroptica, die wärmebildende Prozesse im Sinne einer "broad-band-control" (Bligh) in Gang setzen könnten, bieten die vorliegenden Ergebnisse somit keinerlei Hinweise.

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen frühere Befunde, nach denen das Kältezittern beim neugeborenen Meerschweinchen nicht von thermosensitiven Strukturen der Area praeroptica beeinflusst, sondern von Thermosensoren des Cervicalmarkes und der Hautoberfläche gesteuert wird; denn thermische Beeinflussungen des Hypothalamus haben in den vorliegenden Untersuchungen nie eine nennenswerte Beeinflussung der elektr. Muskelaktivität bewirkt.

Auch bezüglich des Kältezitterns erfolgt eine multiplikative Informationsverarbeitung und zwar gemäß Gleichung

$$(8) \text{ Sh} = k (T_{Co} - T_C) \cdot (T_{SUo} - T_{SU}) - a \text{ (in Prozent der max. Muskelaktivität)}$$

wobei T_C die Cervicalmarktemperatur und T_{SU} die Temperatur der Subcutis oberhalb des os sacrum darstellt. (s. Brück und Wünnenberg 1968).

Zur Wärmebildung wird das weniger ökonomische Kältezittern erst dann herangezogen, wenn die vom interskapularen Fettkörper gebildete und dem Cervicalmark zugeführte Wärme nicht mehr ausreicht, die Cervicalmarktemperatur oberhalb der Zitterschwellentemperatur zu halten (Brück und Wünnenberg 1970). Dies kann beim neugeborenen Meerschweinchen auf Grund der Ergebnisse erst bei Hauttemperaturen unterhalb von 36°C spontan eintreten.

In der vorliegenden Arbeit wird die Abhängigkeit der NST von Haut- und Hypothalamustemperaturen auf unterschiedliche Weise dargestellt. Grundsätzlich lassen sich dadurch keine zusätzlichen Informationen gewinnen, doch erleichtert beispielsweise eine Darstellung wie in den Abb. 8 und 12 die Referenztemperaturen experimentell zu ermitteln. Weiter ist diese Art der Darstellung zu empfehlen, will man etwa die Beeinflussung thermoregulatorischer Vorgänge durch Pharmaka untersuchen: Einem steileren Kurvenverlauf entspräche ein empfindlicherer Auslösemechanismus der thermoregulatorischen Antwort, einer Änderung der Größe des Abscissenabschnittes eine Änderung der Referenztemperaturen. Trägt man dagegen Hypothalamus- und Subcutistemperaturen direkt gegeneinander auf, wird besonders deutlich, daß die thermischen Informationen multiplikativ verarbeitet werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An zehn 3-7 Tage alten Meerschweinchen wurde die Abhängigkeit der NST von Haut- und Hypothalamustemperaturen untersucht. Hierzu wurde bei acht Tieren am Vorabend des Versuchstages eine Thermode und ein Thermoelement stereotaktisch in Nembutalnarkose implantiert. Zwei weiteren Tieren wurde lediglich ein Thermoelement implantiert. Der Hypothalamus dieser Tiere wurde durch eine im weichen Gaumen angebrachte Thermode gekühlt. Am Versuchstag selbst wurden weitere Thermoelemente zur Messung der Temperaturen im interskapularen Fettkörper und der Subcutantemperaturen über dem os sacrum und dem M.masseter, ein NTC-Element zur Messung der Colontemperatur und eine Mus-

kelelektrode zur Kontrolle der Muskelaktivität angelegt. Zur Durchführung des Versuches wurde das nicht narkotisierte und auf einer Plexiglasplatte fixierte Tier in eine doppelwandige Untersuchungskammer gebracht. Sauerstoffaufnahme, Muskelaktivität und alle Temperaturen wurden fortlaufend auf einem 12-fach Punktschreiber¹ bzw. einem Doppellinienschreiber² registriert.

Folgende Befunde wurden erhoben:

1. Durch Kühlung des Hypothalamus war es unterhalb einer Hauttemperatur von 41°C möglich, eine plötzliche Steigerung der Sauerstoffaufnahme unter gleichzeitigem Anstieg der Temperatur im interskapularen Fettkörper zu erzielen.

Die Muskelaktivität lag während dieser Zeit unterhalb der Zitterschwelle, so daß der Knick in der Fettkörpertemperaturkurve und in der Kurve der Sauerstoffaufnahme als Schwellenindikator für NST angesehen wurde.

2. Trägt man in einem rechtwinkligen Koordinatensystem die Subcutistemperatur (x) auf der Abscisse und die Hypothalamustemperatur (y) auf der Ordinate auf, folgen die verschiedenen Temperaturwertepaare, bei denen gerade NST ausgelöst wird, einer rechtwinkligen Hyperbel der Form:

$$(x_0 - x) \cdot (y_0 - y) = 4 \quad \text{wobei} \\ x_0 = 40.65^\circ\text{C} \quad y_0 = 41.3^\circ\text{C} \text{ beträgt.}$$

x_0 und y_0 sind als Referenztemperaturen des Regelsystems anzusehen. Oberhalb dieser Temperaturen war es nicht möglich, durch Kühlung des Hypothalamus oder der Subcutis NST auszulösen. Hieraus folgt, daß die Information aus einem zentralen und einem peripheren Rezeptorenfeld multiplikativ

^{1,2} Fa. Hartmann und Braun/Frankfurt

verarbeitet wird. Als Regelgröße ist somit eher eine mittlere Körpertemperatur anzunehmen als die eines umschriebenen Kerngebietes.

3. In den untersuchten Temperaturbereichen (Subcutis 34°C - 40.5°C , Hypothalamus 34°C - 41°C) fand sich an keiner Stelle eine Abbiegung von dieser Schwellenhyperbel, die das Konzept einer "broad-band-control" (Bligh) stützen könnte.

4. Zwischen dem Ausmaß der NST und dem Ausdruck $(x_0 - x)$ $(y_0 - y) = c^2$ besteht für 2-4 Tage alte Tiere näherungsweise eine logarithmische Beziehung der Form:

$$\text{NST} = 123.22 \log (y_0 - y) \cdot (x_0 - x) - 38.22$$

$$y_0 = 41.5^{\circ}\text{C} \quad x_0 = 41.0^{\circ}\text{C} \quad r = 0.91$$

Dies bedeutet, daß nicht nur die NST-Schwellenwerte, sondern alle NST-Beträge sich Hyperbelscharen zuordnen lassen, die sich lediglich im c^2 voneinander unterscheiden. Die logarithmische Beziehung zeigt, daß gerade im schwellennahen Temperaturbereich der Auslösemechanismus für NST besonders empfindlich ist.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

BLIGH, J.:

The thermosensitivity of the hypothalamus and thermoregulation in mammals.

Biol. Rev. 41, 317 - 367 (1966)

BRÜCK, K.:

Temperature regulation in the newborn infant.

Biol. Neonat. (Basel) 3, 65 - 119 (1961)

BRÜCK, K.:

Chemische Thermogenese ('non-shivering heat production') beim neugeborenen Meerschweinchen.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 58 (1963)

BRÜCK, K., M. BRÜCK und H. LENTIS:

Thermoregulatorische Veränderungen des Energiestoffwechsels bei reifen Neugeborenen.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 382 - 391 (1958)

BRÜCK, K. und H. HENSEL:

Wärmedurchgang und Innentemperatur der menschlichen Extremitäten.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 257, 70 - 86 (1953)

BRÜCK, K., und B. WÜNNENBERG:

Über die Modi der Thermogenese beim neugeborenen Warmblüter. Untersuchungen am Meerschweinchen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 282, 362 - 375 (1965a)

BRÜCK, K., und B. WÜNNENBERG:

Blockade der chemischen Thermogenese und Auslösung von Muskelzittern durch Adrenolytica und Ganglienblocker beim neugeborenen Meerschweinchen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 282, 376 - 389 (1965b)

BRÜCK, K., und W. WÜNNENBERG:

Die Steuerung des Kältezitterns beim Meerschweinchen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 293, 215 - 225 (1967)

BRÜCK, K., und W. WÜNNENBERG:

Control of shivering by superficial and inner thermal receptors.
In: Int. Symposium "Biokybernetik", Leipzig
Sept. 1967. H. Drischel & N. Tiedt, eds.,
Karl-Marx-Universität, Leipzig (1968)

BRÜCK, K., W. WÜNNENBERG, und E. ZEISBERGER:

Comparison of cold-adaptive metabolic cold modifications in different species, with special reference to the miniature pig.
Fed. Proc. 28, 1035 - 1041 (1969)

BRÜCK, K. und W. WÜNNENBERG:

"Meshed" control of two effector systems: Non-shivering and shivering thermogenesis.

In: Physiological and behavioral temperature regulation, Hardy, J.D., Gagge, A.P. and Stolwijk, J.A.J., eds., Charles C. Thomas, Springfield, Ill., pp. 562 - 580. (1970)

COTTLE, W.H., and L.D. CARLSON:

Regulation of heat production in cold adapted rats.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 92, 845 - 849 (1956)

DAWKINS, M.J.R. and D. HULL:

Brown adipose tissue and the response of new-born rabbits to cold.

J. Physiol. (Lond.) 172, 216 - 238 (1964)

DAWKINS, M.J.R. and J.W. SCOPES:

Non-shivering thermogenesis and brown adipose tissue in the human newborn infant.

Nature (Lond.) 206, 201 (1965)

EISENMAN, J.S.:

Thermosensitivity of septal and preoptic neurons in cats.

Physiologist 8, 158 (1965)

EISENMAN, J.S. und D.C. JACKSON:

Thermal response patterns of septal and
preoptic neurons in cats.

Expl. Neurol. 19, 33 - 45 (1967)

HART, J.S., O. HÉROUX, and F. DEPOCAS:

Cold acclimation and the electrogram of
unanesthetized rats.

J. appl. Physiol. 9, 404 - 408 (1956)

HELLON, R.F.:

Thermal stimulation of hypothalamic neu-
rons in unanesthetized rabbits.

J. Physiol., (Lond.) 193, 381 - 395 (1967)

HEMINGWAY, A.:

Shivering.

Physiol. Rev. 43, 397 - 422 (1963)

HSIEH, A.C.L., L.D. CARLSON, and G. GRAY:

Role of the sympathetic nervous system in
the control of chemical regulation of heat
production.

Amer. J. Physiol. 190, 247 - 251 (1957)

MOORE, R.E., and M.C. UNDERWOOD:

Possible role of noradrenaline in control
of heat production in the newborn mammals.

Lancet 1960, 1277 - 1278 (1960)

SMITH, R.E., and J.C. ROBERTS:

Thermogenesis of brown adipose tissue in
cold-acclimated rats.

Amer. J. Physiol. 206, 143 - 148 (1964)

TINDAL, J.S.:

The forebrain of the guinea pig in stereo-
taxis coordinates.

J. Comp. Neur. 124, 259 - 266 (1965)

WÜNNENBERG, W. und K. BRÜCK:

Hyperthermie durch zitterfreie Thermogene-
se nach Ausschaltung der Regio praeoptica
beim Meerschweinchen.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, 45 (1968)

WÜNNENBERG, W.:

Untersuchungen über Lokalisation und Funk-
tionsweise zentraler thermosensitiver
Strukturen.

Habilitationsschrift Marburg/Lahn 1969

ZEISBERGER, E., K. BRÜCK., W. WÜNNENBERG und C. WIETASCH:

Das Ausmaß der zitterfreien Thermogenese
des Meerschweinchens in Abhängigkeit vom
Lebensalter.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 296, 276 - 288 (1967)

Herrn Prof. Dr. med. K. Brück

danke ich für die Themenstellung, Beratung
und Durchsicht der Arbeit.

Lebenslauf

Am 13. April 1945 wurde ich als Sohn des Diplom-Bergingenieurs Paul Schwennicke und seiner Ehefrau Helgard, geb. Jaeger in Dalum / Kr. Meppen geboren. Nach vierjähriger Grundschulausbildung besuchte ich bis 1965 das Altsprachliche Staatl. Burggymnasium in Essen und bestand dort am 23. Februar 1965 die Reifeprüfung. Zum Sommersemester 1965 begann ich das Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und legte dort am 29. April 1966 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 4. April 1968 die ärztliche Vorprüfung ab. Danach studierte ich ein Semester am Klinikum in Essen, wechselte zum Wintersemester 1968/69 nach Marburg und bestand dort am 21.7.1971 die ärztliche Prüfung. Von September 1971 bis April 1972 arbeitete ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik und Med.-Universitäts-Poliklinik in Marburg, seit Ende April 1972 bin ich als wiss. Bediensteter am Physiologischen Institut, Lehrstuhl II, in Gießen tätig. Am 16. Juni 1967 heiratete ich Birgit Schwennicke, geb. Schaefer. Wir haben zwei Kinder im Alter von zwei und vier Jahren.

Heinz-Peter Schwennicke

Wehrda / Marburg

Auf dem Schaumrück 7

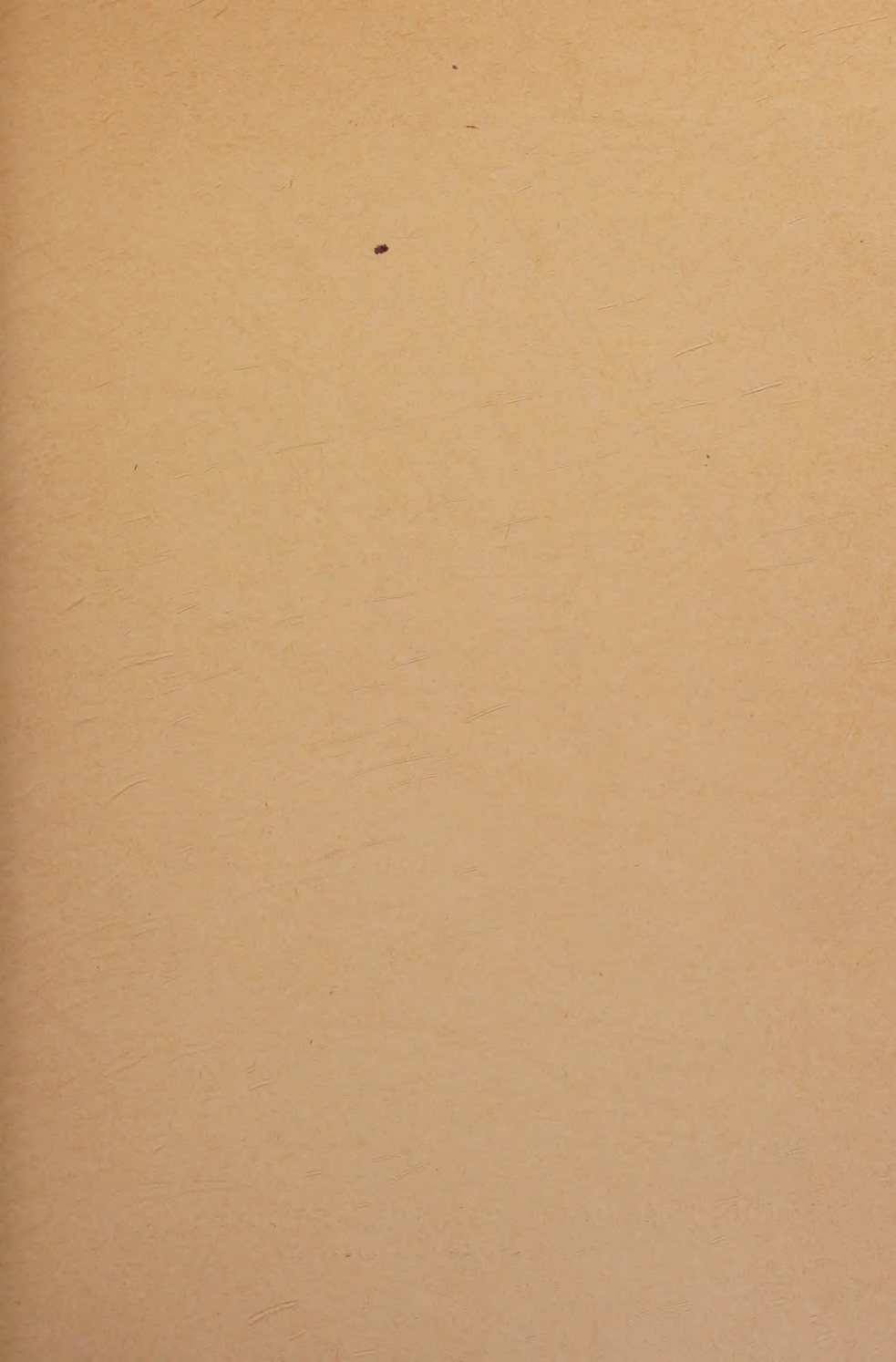


FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/ Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449